

DERWENT-ACC-NO: 1992-337587

DERWENT-WEEK: 199241

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: New calcium antagonists contg.
phenol(s) obtd. from Schizonepeta Tenuifolia Briq. - e.g.
hesperidin, luteolin etc., for treating hypertension angina
pectoris, arrhythmia and cerebrovascular disease

PATENT-ASSIGNEE: TSUMURA & CO[TSUR]

PRIORITY-DATA: 1991JP-0022643 (January 24, 1991)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PAGES	MAIN-IPC	PUB-DATE	LANGUAGE
JP 04243822 A	007	A61K 031/19	August 31, 1992	N/A

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
JP 04243822A	January 24, 1991	N/A	1991JP-0022643

INT-CL (IPC): A61K031/19, A61K031/22 , A61K031/34 ,
A61K031/35 ,
A61K031/70 , A61K035/78 , C07D307/80 , C07D311/30 ,
C07D311/32 ,
C07H017/07

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 04243822A

BASIC-ABSTRACT:

Calcium antagonists contain phenols isolated from
Schizonepeta tenuifolia
Briq., including hesperidin, luteolin, luteolin
7-O-beta-D-glucopyranoside ,

caffeic acid, rosmarinic acid, rosmarinic acid
monomethylester and schizotenuin
A.

USE/ADVANTAGE - Used for prevention and treatment of
hypertension, angina
pectoris, arrhythmia and cerebrovascular diseases. The drug
is very safe.

In an example,. the granules comprise 34.5 g of corn starch,
50 g of magnesium
stearate, 5 g of carboxymethylcellulose potassium, 0.5 g
light anhydrous
silicate and 10 g of caffeic acid (totally 100 g, 1-3 g daily
for adults

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: NEW CALCIUM ANTAGONIST CONTAIN PHENOL OBTAIN
HESPERIDIN TREAT
HYPERTENSIVE ANGINA PECTORIS ARRHYTHMIC
CEREBROVASCULAR DISEASE

DERWENT-CLASS: A96 B02 B04 B05

CPI-CODES: A12-V01; B06-A01; B10-C03; B12-C10; B12-F01A;
B12-F02; B12-F05;
B12-G01;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

D013 D022 D023 D100 D120 F012 F013 F014 F015 F016
F123 G015 G019 G100 H4 H401 H402 H403 H404 H405
H423 H441 H442 H443 H444 H481 H521 H541 H721 H8
J011 J012 J014 J171 J172 J211 J271 J272 J521 K0
L8 L810 L814 L818 M113 M125 M141 M210 M211 M272
M280 M281 M282 M311 M312 M320 M321 M322 M323 M332
M342 M343 M349 M371 M372 M373 M391 M392 M412 M414
M510 M511 M520 M521 M531 M532 M533 M540 M781 M903
M904 P521 P526 P617

Markush Compounds

199241-16001-U

Registry Numbers

92407

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0047 0231 1989 2001 2766 3198

Multipunch Codes: 014 04- 06- 10& 230 231 24- 240 252 259 52&
525 645

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1992-150138

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-243822

(43) 公開日 平成4年(1992) 8月31日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
A 6 1 K 31/19	A B Q	8413-4 C		
31/22	A B N	8413-4 C		
31/34		7252-4 C		
31/35	A B U	7475-4 C		
31/70	A B S	8317-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-22643	(71) 出願人	000003665 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号
(22) 出願日	平成3年(1991) 1月24日	(72) 発明者	久保正良 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
		(72) 発明者	森田修 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
		(72) 発明者	佐々木博 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルシウム拮抗剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】本発明は、カルシウム拮抗作用を有し、高血圧、狭心症、不整脈、脳循環器障害などの心血管系疾患に有用な医薬品を提供することを目的とする。

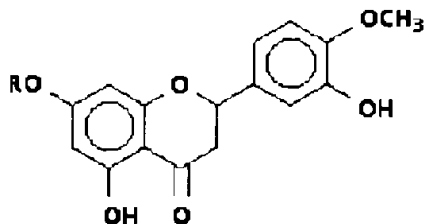
【構成】生薬ケイガイの花穂に含まれるフェノール化合物類、例えばヘスペリジン、ルテオリン、7-O-β-D-グルコピラノシド、カフェイック アシッド、ロスマリニックアシッド、ロスマリニックアシッドモノメチルエステル、シゾテメインAを有効成分としてなるカルシウム拮抗剤である。

1

2

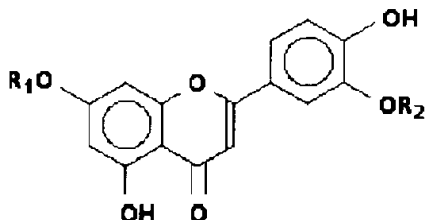
【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式I



(式I中、Rはルチノースを意味する。)で表される化合物 10
を有効成分とするカルシウム拮抗剤。

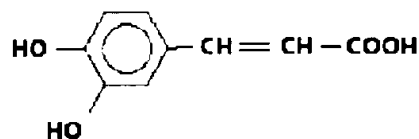
【請求項2】下記式II



(式IV中、R3は水素原子またはメチル基を示す。)で表さ
れる化合物を有効成分とするカルシウム拮抗剤。 ※

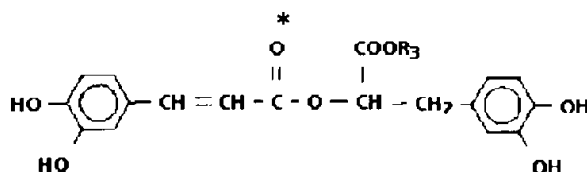
* (式II中、R1およびR2は、同じにまたは異なって水素原
子またはグルコースを示す。)

【請求項3】下記式III

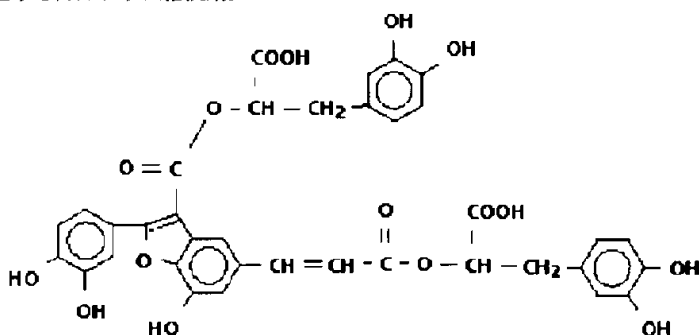


で表される化合物を有効成分とするカルシウム拮抗剤。

【請求項4】下記式IV



※【請求項5】下記式V



で表される化合物を有効成分とするカルシウム拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はカルシウム拮抗活性を有し、医薬品として有用なフェノール化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】カルシウムは、生体において筋収縮や細胞運動などの調節因子として重要な役割を担っている。カルシウム拮抗剤は心筋や平滑筋に作用して細胞外からのカルシウムの流入を抑制し、血管平滑筋などの弛緩を引き起こし、血流改善や血圧降下が見られる。よってカルシウム拮抗剤は、臨床において治療薬として高血圧、

狭心症、不整脈、脳循環障害など心血管系疾患に適用されており、今後高齢化社会を迎えるにあたりますます重要性を増すと考えられる。

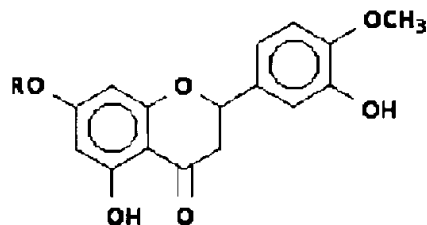
【0003】

【発明が解決しようとする課題】そこで、これら循環器系障害の治療、ないしは予防を考えた場合、新しいタイプのカルシウム拮抗剤の開発が望まれていた。

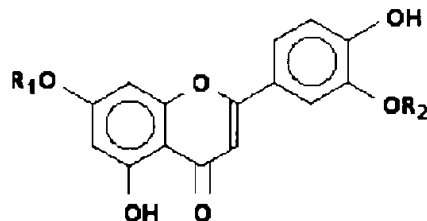
【0004】本発明者等は、循環器系疾患の治療に有効なカルシウム拮抗作用を有する化合物を求めて鋭意研究を重ねた結果、生薬ケイガイ[Schizonepeta tenuifolia Briq.、シソ科(Labiatae)]の花穂に含まれるフェノール化合物類がカルシウム拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

3

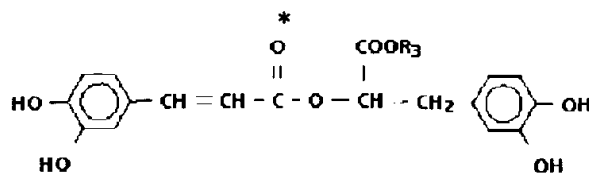
【0005】すなわち本発明は、下記式I



(式I中、Rはルチノースを意味する。)、下記式II

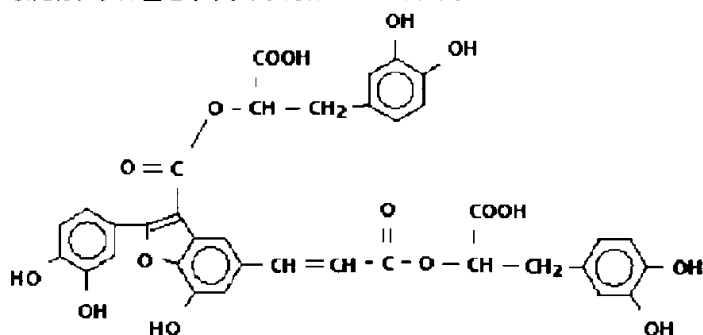


10



(式IV中、R3は水素原子またはメチル基を示す。)または

下記式V



で表される化合物を有効成分とするカルシウム拮抗剤である。

【0006】以下、式I、II、III、IVおよびVで表される化合物をまとめて式の化合物という。

【0007】式の化合物を得るには例えば、次のような方法が挙げられる。

【0008】ケイガイの花穂を水、アルコール類、水とアルコール類の混合溶媒または水とアセトンの混合溶媒で抽出し、該抽出液から溶媒を除去した残渣をそのまま、または必要に応じて水に溶解し、石油エーテル、エーテル、クロロホルムなどの有機溶媒で抽出し、得られた有機溶媒に移行する脂溶性成分を除去した後、水、メタノール、エタノール、酢酸、クロロホルム、酢酸エチル、n-ヘキサン、アセトン、ベンゼンから選ばれる少なくとも一つを溶出溶媒としてダイヤイオンHP-20、MCIゲルCHP20P等のポーラスポリマー、セファデックスLH-20等のセファデックス、逆相系シリカゲル、シリカゲル、

ポリアミド、活性炭またはセルロース等を担体に用いたカラムクロマトグラフィーに数回付し、薄層クロマトグラフィーで目的成分を確認しながら分画することにより得ることができる。場合によりメタノール、エタノール等の適当な溶媒を用いて再結晶することにより精製してもよい。

【0009】次に、式の化合物の製造の具体例を示す。

【0010】具体例1

ケイガイの花穂9.9kgをメタノール36lで抽出し、得られた抽出液から溶媒を減圧下留去しメタノールエキスを得た。このメタノールエキスを水-メタノールに溶解し、クロロホルムで抽出して得られた脂溶性成分を除去した後、ダイヤイオンHP-20(三菱化成製、以下同じ)カラムクロマトグラフィーに付し、水6l、50%メタノール-水10l、次いで100%メタノール10lで溶出した。

【0011】50%メタノール-水および100%メタノール溶出部は、溶媒を減圧下留去し、それぞれ50%メタノール-

水溶出画分78.2gおよび100%メタノール溶出画分50.5gを得た。

【0012】この50%メタノール-水溶出画分をセファデックスLH-20(ファルマシア製、以下同じ)カラムクロマトグラフィーに付し、水から始めて順次エタノール含量を増やして溶出し、50%エタノール-水溶出画分10.5gおよび100%エタノール溶出画分7.3gを得た。

【0013】次にこれらの画分をそれぞれポーラスボリマーであるMCIゲルCHP20P(三菱化成製、以下同じ)を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、水から順次メタノール含量を増やして溶出し、50%エタノール-水溶出画分より画分AおよびB、100%エタノール溶出画分より画分CおよびDを得た。

【0014】ダイヤイオンHP-20カラムクロマトグラフィー100%メタノール溶出画分を、セファデックスLH-20カラムクロマトグラフィーに付し、水から始めて順次エタノール含量を増やして溶出し、25%エタノール-水溶出画分2.4g、50%エタノール-水溶出画分6.9g、75%エタノール-水溶出画分6.7gおよび100%エタノール溶出画分3.7gを得た。

【0015】次にこれらの画分をそれぞれMCIゲルCHP20Pを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、水から順次メタノール含量を増やして溶出し、25%エタノール-水溶出画分より画分E、75%エタノール-水溶出画分より画分F、100%エタノール溶出画分より画分Gを得た。

【0016】画分Cをさらに高速液体クロマトグラフィー(分配吸着クロマトグラフィー用充填カラム; TSK gel ODS-80T₄、東ソー製、以下同じ)に付し、40%メタノール-水で溶出し、白色無晶形粉末186mgを得た。この白色無晶形粉末の理化学的性質は以下のごとくであり、これらのデータより式Iの化合物であるヘスペリジン(hesperidin)と構造を決定した。

【0017】マスマスペクトルFAB-MS m/z:611[MH]⁺ ¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO-d₆):17.7(q), 42.0(t), 55.6(q), 66.0(t), 68.2(d), 69.5(d), 70.2(d), 70.6(d), 72.0(d), 72.9(d), 75.5(d), 76.2(d), 78.3(d), 95.5(d), 96.3(d), 99.4(d), 100.5(d), 103.3(s), 111.9(d), 114.0(d), 117.8(d), 130.8(s), 146.4(s), 147.9(s), 162.4(s), 163.0(s), 165.1(s), 196.8(s)

【0018】具体例2

具体例1の画分Fをさらに高速液体クロマトグラフィーに付し、45%メタノール-水で溶出し、黄色無晶形粉末47mgを得た。この黄色無晶形粉末の理化学的性質は以下のごとくであり、これらのデータより式II中R₁およびR₂がいずれも水素原子の化合物であるルテオリン(luteolin)と構造を決定した。

【0019】マスマスペクトルFAB-MS m/z:287[MH]⁺ ¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO-d₆):94.2(d), 99.2(d), 103.3(d), 104.2(s), 113.8(d), 116.4(d), 119.3(d), 122.1(s), 146.2(s), 150.1(s), 157.9(s), 162.1

(s), 164.5(s), 164.7(s), 182.2(s)

【0020】具体例3

具体例1の画分Aをさらに高速液体クロマトグラフィーに付し、40%メタノール-水で溶出し、淡黄色無晶形粉末175mgを得た。この淡黄色無晶形粉末の理化学的性質は以下のごとくであり、これらのデータより式II中R₁がグルコース、R₂が水素原子の化合物であるルテオリン 7-O-β-D-グルコピラノシド(luteolin 7-O-β-D-glucopyranoside)と構造を決定した。

【0021】マスマスペクトルFAB-MS m/z:449[MH]⁺

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO-d₆):60.7(t), 69.6(d), 73.1(d), 76.4(d), 77.2(d), 94.7(d), 99.5(d), 100.0(d), 103.2(d), 105.4(s), 113.5(d), 116.0(d), 119.1(d), 121.4(s), 145.8(s), 149.9(s), 157.0(s), 161.2(s), 162.9(s), 164.5(s), 181.9(s)

【0022】具体例4

具体例1の画分Bをさらに高速液体クロマトグラフィーに付し、40%メタノール-水で溶出し、黄色針状晶473mgを得た。この黄色針状晶の理化学的性質は以下のごとくであり、これらのデータより式IIIの化合物であるカフェイックアシッド(caffeic acid)と構造を決定した。

【0023】マスマスペクトルFAB-MS m/z:181[MH]⁺

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CD₃OD):115.1(d), 115.5(d), 116.5(d), 122.8(d), 127.8(d), 146.8(s), 147.0(d), 149.4(s), 171.1(s)

【0024】具体例5

具体例1の画分Dをさらに高速液体クロマトグラフィーに付し、50%メタノール-水で溶出し、無色無晶形粉末1.61gを得た。この無色無晶形粉末の理化学的性質は以下のごとくであり、これらのデータより式IV中R₃が水素原子の化合物であるロスマリニックアシッド(rosmarinic acid)と構造を決定した。

【0025】マスマスペクトルFAB-MS m/z:361[MH]⁺

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CD₃OD):38.0(t), 74.9(d), 114.5(d), 115.3(d), 116.3(d), 116.5(d), 117.6(d), 121.9(d), 123.2(d), 127.7(s), 129.4(s), 145.2(s), 146.1(s), 146.8(s), 147.7(d), 149.7(s), 168.5(s), 174.0(s)

【0026】具体例6

具体例1の画分Eをさらに高速液体クロマトグラフィーに付し、55%メタノール-水で溶出し、無色無晶形粉末28mgを得た。この無色無晶形粉末の理化学的性質は以下のごとくであり、これらのデータより式IV中R₃がメチル基の化合物であるロスマリニックアシッドモノメチルエステル(rosmarinic acid monomethylester)と構造を決定した。

【0027】マスマスペクトルFAB-MS m/z:375[MH]⁺

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CD₃OD):20.8(q), 38.0(t), 74.9(d), 114.5(d), 115.3(d), 116.3(d), 116.5(d), 117.6(d), 121.9(d), 123.2(d), 127.7(s), 129.4

(s), 145.2(s), 146.1(s), 146.8(s), 147.7(d), 149.7(s), 168.5(s), 174.0(s)

【0028】具体例7

具体例1の画分Gをさらに高速液体クロマトグラフィーに付し、55%メタノール-水で溶出し、無色無晶形粉末573mgを得た。この無色無晶形粉末の理化学的性質は以下のごとくであり、これらのデータより式Vの化合物であるシゾテヌインA(schizotenuin A)と構造を決定した。

【0029】マスマススペクトルFAB-MS m/z: 717[MH]

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CD₃OD): 37.7(t), 37.9(d), 74.8(d), 74.9(d), 108.1(s), 111.0(d), 116.1(d), 116.3(d), 116.4(d), 116.6(d), 116.9(d), 117.2(d), 117.6(d), 117.6(d), 121.9(s), 122.0(d), 122.1(d), 123.5(d), 129.1(s), 129.2(s), 130.6(s), 132.6(s), 143.6(s), 145.0(s), 145.1(s), 145.2(s), 145.9(s), 146.0(s), 146.2(s), 148.0(d), 149.3(s), 163.7(s), 164.9(s), 168.2(s), 173.4(s), 173.6(s)

【0030】次に、式の化合物がカルシウムチャンネルにおけるニトレンジピン結合阻害作用を有し、カルシウム拮抗剤として循環器疾患の治療に有効であることについて実験例を挙げて説明する。

【0031】実験例

〈ウサギ骨格筋膜蛋白の調整〉11週齢の日本白色ウサギ(healthy)左後肢大腿部より骨格筋を摘出した後、ハサミで切断した。これに10倍量の50mMトリス塩酸緩衝液(pH*

*7.4)を加えホモジナイズし、5,000×gで20分間遠心した。この上清を再び45,000×gで30分間遠沈し、その沈渣を更に45,000×gで30分間遠沈した。この沈渣を膜蛋白濃度が1mg/mlとなるよう50mMトリス塩酸緩衝液に再懸濁し、以下の実験に供した。なお、以上の実験操作は全て4℃で行った。

【0032】〔³H〕ニトレンジピンバインディングアッセイ試験管に、50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)880μl、ウサギ骨格筋膜蛋白(1mg/ml)100μl、式の化合物の溶液10μl、〔³H〕ニトレンジピン10μl(3.7kBq)をとり、25℃で1時間インキュベートした。反応終了後、ホワットマン(Whatmann)GF/Bフィルターで吸引濾過し、フィルターを5mlの氷冷50mMトリス緩衝液で2回吸引、液体シンチレーター3mlを加えた。1時間放置後、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。

【0033】阻害率は次式より算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A: 式の化合物を含まない場合の放射能

B: 式の化合物を添加した場合の放射能

上記に基づき、具体例で得た化合物の10μMでのニトレンジピンの結合阻害率(%)とIC₅₀を表1に示す。

【0034】表1

	阻害率(%)	IC ₅₀ (M)
具体例1で得た化合物	38.5	-
具体例2で得た化合物	37.8	-
具体例3で得た化合物	48.8	-
具体例4で得た化合物	32.2	-
具体例5で得た化合物	55.9	1.2×10 ⁻⁶
具体例6で得た化合物	25.2	-
具体例7で得た化合物	56.3	1.2×10 ⁻⁶

【0035】表1より式の化合物のカルシウム拮抗作用が確認された。

【0036】次に式の化合物の急性毒性試験をICR系マウスを用いて行ったところ、具体例1~7で得た化合物は2g/kgの経口投与で死亡例はなく、式の化合物は極めて毒性が低く、安全性の高いものであることが確認された。

【0037】次に、式の化合物の投与量および製剤化について説明する。

【0038】式の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられ

る。

【0039】経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で式の化合物の重量として30mg~3gを1日数回に分けての服用が適当と思われる。

【0040】経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0041】この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

【0042】〔結合剤〕デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メ

チルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

【0043】[崩壊剤]デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

【0044】[界面活性剤]ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

【0045】[滑沢剤]タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

【0046】[流動性促進剤]軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

【0047】また、式の化合物は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0048】非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で式の化合物の重量として1日5~500mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

【0049】この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。さらに、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

【0050】その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

【0051】次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによりなんら制限されるものではない。

【0052】実施例1

①コーンスターチ	44g
②結晶セルロース	40g
③カルボキシメチルセルロースカルシウム	5g
④軽質無水ケイ酸	0.5g

⑤ステアリン酸マグネシウム 0.5g

⑥具体例1で得た化合物 10g

計 100g

上記の処方に従って①~⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、具体例1で得た化合物20mgが含有されており、成人1日5~15錠を数回にわけて服用する。

【0053】実施例2

①結晶セルロース 84.5g

②ステアリン酸マグネシウム 0.5g

③カルボキシメチルセルロースカルシウム 5g

④具体例2で得た化合物 10g

計 100g

上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、具体例2で得た化合物20mgが含有されており、成人1日5~15錠を数回にわけて服用する。

【0054】実施例3

①結晶セルロース 49.5g

②10%ヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液 35g

③カルボキシメチルセルロースカルシウム 5g

④ステアリン酸マグネシウム 0.5g

⑤具体例3で得た化合物 10g

計 100g

上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねつ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、具体例3で得た化合物20mgが含有されており、成人1日5~15錠を数回にわけて服用する。

【0055】実施例4

①コーンスターチ 34.5g

②ステアリン酸マグネシウム 50g

③カルボキシメチルセルロースカルシウム 5g

④軽質無水ケイ酸 0.5g

⑤具体例4で得た化合物 10g

計 100g

上記の処方に従って①~⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破砕機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。この顆粒剤1gには、具体例4で得た化合物100mgが含有されており、成人1日1~3gを数回にわけて服用する。

【0056】実施例5

①結晶セルロース 55g

11

②10%ヒドロキシプロピル
セルロースエタノール溶液35g
③具体例5で得た化合物 10g
計 100g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねつ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。この顆粒剤1gには、具体例5で得た化合物100mgが含有されており、成人1日1～3gを数回にわけて服用する。

【0057】実施例6

①コーンスターチ 89.5g
②軽質無水ケイ酸 0.5g
③具体例6で得た化合物 10g
計 100g

12

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。このカプセル剤1カプセルには、具体例6で得た化合物20mgが含有されており、成人1日5～15カプセルを数回にわけて服用する。

【0058】実施例7

①大豆油 5g
②注射用蒸留水 89.5g
③大豆リン脂質 2.5g
④グリセリン 2g
⑤具体例7で得た化合物 1g
全量 100g

上記の処方に従って⑤を①および③に溶解し、これに②と④の溶液を加えて乳化し、注射剤を得た。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	C	7180-4C		
C 0 7 D 307/80		7729-4C		
311/30		6701-4C		
311/32		6701-4C		
// C 0 7 H 17/07		7822-4C		

(72)発明者 佐藤俊次
茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ
ムラ内